

coating of biologically degradable material contg. soln. of medical prepns. for patient

Patent Assignee: STRECKER E P (STRE-I)

Inventor: BETZ E; STRECKER E P; STRICKER H

Number of Countries: 013 Number of Patents: 007

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week	
DE 4222380	A1	19940113	DE 4222380	A	19920708	199403	B
EP 578998	A1	19940119	EP 93109923	A	19930622	199403	
JP 6205838	A	19940726	JP 93167817	A	19930707	199434	
EP 578998	B1	19971008	EP 93109923	A	19930622	199745	
DE 59307482	G	19971113	DE 507482	A	19930622	199751	
			EP 93109923	A	19930622		
ES 2107588	T3	19971201	EP 93109923	A	19930622	199803	
US 6193746	B1	20010227	US 9387520	A	19930702	200114	
			US 95393950	A	19950222		
			US 96707820	A	19960904		

Priority Applications (No Type Date): DE 4222380 A 19920708

Cited Patents: DE 4030998; US 4879135; US 5059211; WO 9013332; WO 9112779;  
WO 9206734

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 4222380	A1	7	A61M-029/00	
EP 578998	A1 G	11	A61F-002/04	
JP 6205838	A	8	A61M-029/02	Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB IT LI NL SE
EP 578998	B1 G	13	A61F-002/04	
DE 59307482	G		A61F-002/04	Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB IT LI NL SE
ES 2107588	T3		A61F-002/04	Based on patent EP 578998
US 6193746	B1		A61F-002/06	Based on patent EP 578998
				Cont of application US 9387520
				Cont of application US 95393950

Abstract (Basic): DE 4222380 A

The endoprosthesis is formed as an elongated hollow body and is for implantation in a blood vessel or other body cavity by means of a catheter. Its lumen is alterable from being small on insertion to large in the usage position. It has a coating (12,13) made of a material capable of imparting a medical prepns. to the patient once implanted at an even rate continuously. The coating completely encloses all parts of the prosthesis (10).

The prosthesis is originally dipped in the liq. coating material which is then allowed to harden but remaining elastic. The coating is formed as a hose-type membrane (12,13) which is fitted around the stent and adhered to it. It is expandable and biologically degradable. It is made of polyactide or of albumin bound with glutaldehyde.

USE/ADVANTAGE - Partic. for obviating the formation of acute thrombi in the body of a patient.

Dwg.2/6

Abstract (Equivalent): EP 578998 B

Endoprosthesis (20) which is formed as elongate hollow body and percutaneously implantable into the body of a patient, in particular into a blood vessel or into another body cavity, by means of a catheter and which after positionally correct placing during the implantation is variable from a small lumen during the introduction to a larger lumen corresponding to the positin of use an dprovided with a sheathing material which is equipped with at least one embedded medicament which in the implanted state of teh prothesis is to be delivered gradually at preferably constant rate, characterised, thereby, that the shething material is formed as a closed coating (22,25,26) which is arranged at the outward wall or inward wall of the endoprosthesis (20) and which on expansion is plastically deforamble without formation of cracks.

Dwg.4/8

Derwent Class: A96; B07; D22; F01; P32; P34

International Patent Class (Main): A61F-002/04; A61F-002/06; A61M-029/00;  
A61M-029/02

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-205838

(43)公開日 平成6年(1994)7月26日

(51)Int.Cl.<sup>5</sup>  
A 61 M 29/02

識別記号  
9052-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数32 O L (全 8 頁)

(21)出願番号 特願平5-167817

(22)出願日 平成5年(1993)7月7日

(31)優先権主張番号 P 4 2 2 2 3 8 0. 6

(32)優先日 1992年7月8日

(33)優先権主張国 ドイツ(DE)

(71)出願人 593130131

エルнст ベーター シュトレッカー  
ドイツ連邦共和国 カールスルーエ 41

フィアオルトシュトラーゼ 7 アー

(72)発明者 エルнст ベーター シュトレッカー

ドイツ連邦共和国 カールスルーエ 41

フィアオルトシュトラーゼ 7 アー

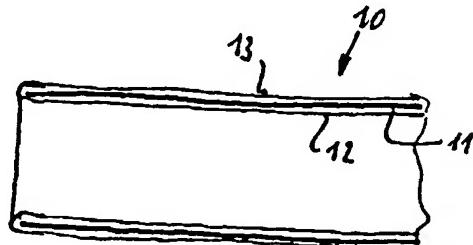
(74)代理人 弁理士 矢野 敏雄 (外2名)

(54)【発明の名称】 患者の体内に経皮的に植設可能な人工補綴器官

(57)【要約】

【目的】 カテーテルを用いて体内へ植設可能であって口径の可変な、冒頭で述べた形式の人工補綴器官を改良して、その機能の改善以外に、体腔への接続又は体腔間の接続を可能にし、体内植設後にも開放状態に保ちかつ治療目的にも役立て得るようにする。

【構成】 人工補綴器官10が、拡張時に小口径からより大きな口径に亀裂形成無しに塑性変形可能なシース材料から成る被覆層12、13を有しており、前記シース材料が、人工補綴器官の植設状態で徐々に患者に対して一定の量率で投与すべき少なくとも1種の薬剤を貯蔵して保有している。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 患者の体内特に血管又は他の体腔内にカテーテルによって経皮的に植設可能であって細長い中空体として構成されており、体内植設時に部位正しく位置決めした後に挿入時的小口径から、使用部位に相応した大きな口径へ可変である人工補綴器官において、人工補綴器官(10, 20, 30, 40)が、拡張時に小口径からより大きな口径に亀裂形成無しに塑性変形可能なシース材料から成る被覆層(12, 13; 21, 22, 25, 26; 42, 43)を有しており、前記シース材料が、人工補綴器官の植設状態で徐々に患者に対して一定の量率で投与すべき少なくとも1種の薬剤を貯蔵して保有していることを特徴とする、患者の体内に経皮的に植設可能な人工補綴器官。

【請求項2】 患者の体内特に血管又は他の体腔内にカテーテルによって経皮的に植設可能であって細長い中空体又はステントとして構成されており、体内植設時に部位正しく位置決めした後に挿入時的小口径から、使用部位に相応した大きな口径へ可変である人工補綴器官において、人工補綴器官(10, 20, 30, 40)が、非拡張状態において皺襞を形成しつつステントを包囲する被覆層(12, 13; 21, 22, 25, 26; 42, 43)を有しており、前記皺襞が、より大きな口径に拡張する際に平滑化されるように構成されており、かつ前記被覆層が、人工補綴器官の植設状態で徐々に患者に対して一定の量率で投与すべき少なくとも1種の薬剤を貯蔵して保有していることを特徴とする、患者の体内に経皮的に植設可能な人工補綴器官。

【請求項3】 被覆層(12, 13; 22, 23; 42, 43)が、人工補綴器官(10, 20, 40)の外壁及び/又は内壁に配置されている、請求項2記載の人工補綴器官。

【請求項4】 被覆層(12, 13; 22, 23; 42, 43)が、人工補綴器官(10, 20, 40)のすべての支持部分を封じ込んでいる、請求項2記載の人工補綴器官。

【請求項5】 貯蔵された少なくとも1種の薬剤を含みした被覆層(12, 13; 22, 23)が、人工補綴器官(10, 20)を支持する中空体又はステントを、液状の、後に硬化する膨張可能なシース材料を有する錠型内へ装入することによって、人工補綴器官に装着されている、請求項3記載の人工補綴器官。

【請求項6】 被覆層(12, 13; 22, 23)が、人工補綴器官(10, 20)を支持する中空体又はステントの最大拡張度の約半分の拡張度で該中空体又はステント上に装着されている、請求項5記載の人工補綴器官。

【請求項7】 被覆層(12, 13; 22, 23; 42, 43)が、人工補綴器官(10, 20)に巻き付けられて固着されたチューブ状の中空ダイヤフラムから成

っている、請求項2から6までのいずれか1項記載の人工補綴器官。

【請求項8】 チューブ状の中空ダイヤフラムが人工補綴器官(10, 20, 40)の内面及び/又は外面に付着されて前記人工補綴器官の両端部に巻き付けられている、請求項7記載の人工補綴器官。

【請求項9】 被覆層(12, 13; 22, 23; 42, 43)内に含有された薬剤がシース材料内に、溶解状態でか又は気泡の形で収容されている、請求項2から10までのいずれか1項記載の人工補綴器官。

【請求項10】 被覆層(12, 13; 22, 23; 42, 43)の内壁及び/又は外壁には薬剤送出用の複数の穴が設けられており、該穴が、前記被覆層の大きな口径への拡張時に拡開されて、被覆層の最大拡張状態で薬剤の投与が解放される、請求項7又は8記載の人工補綴器官。

【請求項11】 血管腔内寄りの被覆層内壁(12; 22; 42)に設けた穴の数が、血管内周壁(46)寄りの被覆層外壁(13; 23; 43)に設けた穴の数とは20異なっている、請求項10記載の人工補綴器官。

【請求項12】 被覆層(12, 13; 22, 23; 42, 43)を形成するシース材料が生物学的に分解可能である、請求項2から11までのいずれか1項記載の人工補綴器官。

【請求項13】 被覆層(12, 13; 22, 23; 42, 43)が、ポリ-D,L-ラクチド又はポリ-D,L-ラクチド-コートリメチレンカーポネート或いはグルタルアルデヒドと鎖状結合されたアルブミンのような重合体又は重合体化合物から成り、前記アルブミンの場合には該アルブミンの架橋後にグルタルアルデヒドが再び除去される、請求項2から12までのいずれか1項記載の人工補綴器官。

【請求項14】 被覆層(12, 13; 23, 24; 42, 43)が、ポリアクリル又はポリアクリル化合物から成っている、請求項2から11までのいずれか1項記載の人工補綴器官。

【請求項15】 人工補綴器官を植設した状態で、血管壁によって生成された代謝産物が血路内へ到達しかつ血液の酸素又はその他の栄養素が被覆層を通って血管壁へ40拡散できるように、被覆層(12, 13; 22, 23; 42, 43)が透過性を有している、請求項2から14までのいずれか1項記載の人工補綴器官。

【請求項16】 シース材料から成る被覆層(12, 13; 22, 23; 42, 43)を備えた人工補綴器官周壁(11, 21, 41)が多数穿孔されているか、又は、縫編み、鉤針編み又はその他のメッシュ形成方式で製作されたメッシュ細工物として構成されている、請求項15記載の人工補綴器官。

【請求項17】 被覆層(12, 13; 22, 23; 42, 43)が、投与物質を通流拡散させることのできる

複数の細孔を有している、請求項2から16までのいずれか1項記載の人工補綴器官。

【請求項18】被覆層(12, 13; 22, 23; 42, 43)の細孔が、最高0.5μmオーダーの直径を有している、請求項17記載の人工補綴器官。

【請求項19】被覆層(12, 13; 22, 23; 25, 26; 42, 43)が複数の層から成っておりかつ各層が別種の薬剤を保有している、請求項2から18までのいずれか1項記載の人工補綴器官。

【請求項20】多層式被覆層(12, 13; 22, 23; 25, 26; 42, 43)の各層が生物学的分解速度の異なった材料から成っている、請求項19記載の人工補綴器官。

【請求項21】多層式被覆層(12, 13; 22, 23; 25, 26; 42, 43)の内層の生物学的分解速度が外層よりも早い、請求項20記載の人工補綴器官。

【請求項22】多層式被覆層(12, 13; 22, 23; 42, 43)の内層がアンチトロンビン性物質を有し、また外層が抗増殖性物質及び／又はその他の薬物性物質を有している、請求項19から21までのいずれか1項記載の人工補綴器官。

【請求項23】多層式被覆層(12, 13; 22, 23; 42, 43)の、抗増殖性物質及び／又はその他の薬物性物質を有している外層が、人工補綴器官の両端部に夫々設けられた延長の短いリング状の外被膜(25, 26)から成っている、請求項22記載の人工補綴器官。

【請求項24】人工補綴器官の両端部に設けた延長の短いリング状の外被膜(25, 26)が、複数の細孔を有している、請求項23記載の人工補綴器官。

【請求項25】多層式被覆層(12, 13; 22, 23; 25, 26; 42, 43)の外層が、腫瘍狭窄部位を開拓状態に保つための細胞静止剤又は動脈内膜増殖を抑止する抗増殖性物質を有し、また内層が血流助成物質を有している、請求項19から24までのいずれか1項記載の人工補綴器官。

【請求項26】人工補綴器官の拡張と相俟って著しく拡開する側穴(31, 31')が設けられている、請求項2から25までのいずれか1項記載の人工補綴器官。

【請求項27】チューブ状の中空ダイヤフラムとして構成された被覆層(42, 43)に、外部に通じる少なくとも1本の薬剤用供給チューブ(47)が設けられている、請求項7から11までのいずれか1項記載の人工補綴器官。

【請求項28】薬剤用供給チューブ(47)が被覆層(42, 43)に着脱可能に配置されている、請求項27記載の人工補綴器官。

【請求項29】複数本の薬剤用供給チューブ(47)が、被覆層(42, 43)の全周にわたって均等に配置されている、請求項27又は28記載の人工補綴器官。

【請求項30】各薬剤用供給チューブ(47)に、被覆層内に設けた穴群が配設されている、請求項29記載の人工補綴器官。

【請求項31】チューブ状の中空ダイヤフラムとして構成された被覆層(42, 43)が、液状の放射性物質を収容するために、外部に通じる供給チューブ(47)を有している、請求項7から9までのいずれか1項記載の人工補綴器官。

【請求項32】人工補綴器官を支持する中空体が繊物又はメッシュ細工物から成っており、前記中空体が、前記人工補綴器官に軸方向の引張り力を掛けることによって前記中空体の口径を縮小させて、人工補綴器官(10, 20, 40)をカテーテル内へ収納することができかつカテーテルによって血管から取出せるように構成されている、請求項2から31までのいずれか1項記載の人工補綴器官。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、患者の体内特に血管又は他の体腔内にカテーテルによって経皮的に植設可能であって細長い中空体として構成されており、体内植設時に部位正しく位置決めした後に挿入時の小口径から、使用部位に相応した大きな口径へ可変である人工補綴器官に関するものである。

【0002】

【従来の技術】経皮的に挿入可能であって口径の可変な人工補綴器官は公知である。該人工補綴器官は、公知のバルーン・カテーテルを用いて小口径から、より大きな口径に機械的に拡張することによって血管口径を開放又は拡張するために使用され、或いは、血管内植設前に前以て緊縮したのち、該緊縮時に発生したばねプレードに基づくばね力によって自発的に拡張する。

【0003】バルーン・カテーテル上に収容され膨張によって拡張されると共に、これによって前記カテーテルから分離されて血管内に設置可能な人工補綴器官は、欧州特許出願公開第0292587号明細書に記載されている。公知の該人工補綴器官は、良好な組織融和性をもった金属繊維材料又は合成繊維材料から縫合み、鉤針編み(鎖縫合)又はその他のメッシュ形成方式でチューブ状中空体の形に製作されたステントであり、この場合個々のメッシュは、強く絡み合ったループから成っている。カテーテルのバルーンの膨張に基づく拡張時に、メッシュの互いに絡み合ったループは、塑性変形を受けるので、拡張された人工補綴器官はその拡径位置に留まる。

【0004】自動拡張ステントは例えば欧州特許出願公開第0183372号明細書及び米国特許第4732152号明細書に基づいて開示されている。公知の該人工補綴器官は血管内植設前に、該人工補綴器官に固有の戻しばね力に抗して縮径横断面に緊縮されて患者の血管内

へ挿入され、正規の部位に設置した後に抑止力を除くことによって当該血管内で弾性的に拡張され、これによって位置固定される。

【0005】前掲の欧州特許出願公開第0183372号明細書に記載されている人工補綴器官において重要なことは、該人工補綴器官が、血管内へ植設するために、縮径横断面に緊縮され、次いでこの緊縮した状態で所謂「ブッシャー」を用いて、血管内に前以て挿入されたカテーテルを通して血管内の正規の部位にまで推進されることである。カテーテルを通しての人工補綴器官の前記推動は、シフトに対して大きな摩擦力が作用するので、可成りの労力を必要とする。

【0006】前掲の米国特許第4732152号明細書に記載された人工補綴器官は、遠位端部の閉鎖された二重のシースによって緊縮した状態で纏められる、製織によって弾性的に構成された人工補綴器官である。前記シースは、着用者が脚からストッキングを脱ぐ場合のように、緊縮して纏められた人工補綴器官から引き戻して撤去される。その際に発生する摩擦作用を避けるために両シース層間には液体が充填される。摩擦抵抗の減少にゆえに一応は魅力的な手段に思えるこの公知の方式も、しかしながら操作が著しく煩雑である。

#### 【0007】

【発明が解決しようとする課題】前記公知技術に対して本発明の課題は、カテーテルを用いて体内へ植設可能であって口径の可変な、冒頭で述べた形式の人工補綴器官を改良して、その機能の改善以外に、体腔への接続又は体腔間の接続を可能にし、体内植設後にも開放状態に保ちかつ治療目的にも役立て得るようにすることである。

#### 【0008】

【課題を解決するための手段】前記課題を解決するための本発明の構成手段は、人工補綴器官が、拡張時に小口径から、より大きな口径に亀裂形成無しに塑性変形可能なシース材料から成る被覆層を有しており、前記シース材料が、人工補綴器官の植設状態で徐々に患者に対して一定の量率で投与すべき少なくとも1種の薬剤を貯蔵して保有している点にある。

#### 【0009】

【作用】ドイツ連邦共和国特許出願公開第2941281号明細書に基づいて、人工血管がプラスチック製の多孔性チューブと、該チューブの外壁に接合された重合体被覆層とから成り、該人工血管の両構成部分が薬剤を保有していることは公知になってはいるが、該人工血管は制限範囲内でしか拡径できず、しかも使用被覆層は拡張時に著しい弹性区域を有しているので、拡張した状態では強い戻し力がステントに作用し、該戻し力が拡径状態を不都合に縮小させることになる。

【0010】これに対して被覆層として本発明のようなシース材料を用いれば、該シース材料は、拡張時に塑性変形され、従ってステントの拡径後にいかなる戻し力も

及ぼすことがないので、拡径位置の固持が保証されている。

【0011】更に又、薬剤を保有する被覆層によって、人工補綴器官を血管内に植設した後にも血管の疾病患部に適切な処置を施すことが可能になる。またこのような人工補綴器官は、細胞静止剤又は抗増殖性物質を保有している場合には、腫瘍狭窄部位及び腫瘍閉塞部位に副子法処置を施すために例えば胆管内で使用することも可能である。

10 【0012】前記課題を解決するための本発明の第2の構成手段は、人工補綴器官が、非拡張状態において皺襞を形成しつつステントを包囲する被覆層を有しており、前記皺襞が、より大きな口径に拡張する際に平滑化されるように構成されており、かつ前記被覆層が、人工補綴器官の植設状態で徐々に患者に対して一定の量率で投与すべき少なくとも1種の薬剤を貯蔵して保有している点にある。

【0013】この人工補綴器官も、血管内植設のために規定された各血管横断面に個々に適合することが可能で20あり、その場合、被覆層を形成する材料自体が膨張可能である必要はない。所要の血管横断面に対する人工補綴器官の適合が可能になるのは、むしろ、非拡張状態では皺襞を形成している被覆層が、より大きな横断面へのステントの拡張時に拡開し、次いで平滑化されて血管壁に接触することに基因している。

【0014】本発明の有利な実施態様では被覆層は、人工補綴器官の外壁及び/又は内壁に配置されている。また本発明の実施態様では、人工補綴器官の被覆層を形成しているシース材料が、単に人工補綴器官の外面と内面30とにだけ接触する層を形成するだけでなく、シース材料が、人工補綴器官のすべての支持部分を封じ込めていれば、ステントが植設状態で付加的に安定化されることになるので、一層有利と判った。

【0015】前記の一層有利な実施態様を簡単に達成するため、貯蔵された少なくとも1種の薬剤を保有した被覆層は、人工補綴器官を支持する中空体又はステントを、液状の、後に硬化する膨張可能なシース材料を有する鋳型内へ装入することによって、人工補綴器官に装着されている。この手段の利点は、シース材料によって埋め込まれた人工補綴器官が完全に平滑な表面を有していることである。

【0016】成程、管状の支持体又はステントの表面に、薬剤を接合したコラーゲン被膜を装着した形式の体内人工植設器官がドイツ連邦共和国特許出願公開第3503126号明細書に基づいてすでに公知になってはいるが、該コラーゲン被膜は或る限られた範囲内でしか拡張せず、しかも薬剤投与が非線形的な量率で行なわれるという欠点を有している。

【0017】本発明の別の有利な実施態様では、被覆層50が、人工補綴器官を支持する中空体又はステントの最大

7  
拡張度の約半分の拡張度で該中空体又はステント上に装着されているので、人工補綴器官が最大限に拡張した場合でも、被覆層による一貫した被膜が保証される。

【0018】人工補綴器官の好ましい機械的な特性を維持しつつ、可能な限り多量の薬物性物質を収容できるようにするために、被覆層は、人工補綴器官に巻き付けられて固着されたチューブ状の中空ダイヤフラム又は中空マンシェットから成っている。この場合、チューブ状の中空ダイヤフラムが人工補綴器官の内面及び／又は外面に付着されて前記人工補綴器官の両端部に巻き付けられているのが一層有利である。

【0019】同じく有利な実施態様では、被覆層内に保有された薬剤はシース材料内に、溶解状態でか又は気泡の形で収容されている。この場合、被覆層の内壁及び／又は外壁には、薬剤送出用の複数の穴が設けられており、該穴は、前記被覆層の大きな口径への拡張時に拡開されて、被覆層の最大拡張状態で薬剤の投与が解放される。

【0020】血管腔内寄りの被覆層内壁に設けた穴の数が、血管内周壁寄りの被覆層外壁に設けた穴の数とは異なっており、このようにすれば、この穴数比によって、血管腔内へ向かって行なわれる薬剤投与と血管壁へ向かって行なわれる薬剤投与の比率を規定することが可能になるので、一層有利である。

【0021】被覆層を形成するシース材料が生物学的に分解可能であり、この場合当然のことながら、分解産物が不都合な副作用を惹起するようことがあってはならない。シース材料が生物学的に分解可能である場合、薬剤の送出投与は、担体材料からの拡散によって行なわれる所以なくて、担体材料の分解時の解放によって生じるのであり、この解放の際に、溶解された薬剤又は該薬剤を包有する気泡は、分解する材料の表面に到達し、これによって体液と接触することになる。従って薬剤の投与は担体材料の分解に関連しておりかつ分解能は設定可能である。

【0022】殊に有利には、被覆層は、ポリーアーD、L-ラクチド又はポリーアーD、L-ラクチド-コートリメチレンカーポネート或いはグルタルアルデヒドと鎖状結合されたアルブミンのような重合体又は重合体化合物から成り、前記アルブミンの場合は該アルブミンの架橋後にグルタルアルデヒドが再び除去される。それというのは、前記グルタルアルデヒドは凝血作用を有しているからである。また前記被覆層は、ポリアクリル又はポリアクリル化合物から成っていてもよい。

【0023】成程、重合体被覆層を有しかつ薬剤の調製されたステントは、例えばR.C.Oppenheim et al. in Proc. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mat. 15 (1988), p.52～55に基づいてすでに公知であるが、公知の該ステントの場合には、生物学的に分解不可能な重合体層が単に、アクリル分散液をステントにスプレーすることに

よって装着されているにすぎず、かつ、人工補綴器官を拡張する手段は設けられていない。

【0024】更に又、人工補綴器官を植設した状態で、血管壁によって生成された代謝産物が血路内へ到達しかつ例えば血液の酸素又はその他の栄養素が被覆層を通じて血管壁へ拡散できるように、少なくとも1種の薬剤を貯蔵した被覆層が透過性を有しているのが有利と判った。

【0025】本発明の重要な実施態様では、シース材料10から成る被覆層を備えた人工補綴器官周壁が多数穿孔されているか、又は、棹編み、鉤針編み又はその他の方式で製作されたメッシュ細工物として構成されている。

【0026】別の実施態様では、被覆層は、投与物質を通流拡散させることのできる複数の細孔を有している。この場合、被覆層の細孔が、最高0.5μmオーダーの直径を有しているのが殊に有利である。それというの20は、このような細孔サイズの場合には平滑筋細胞は動脈壁から前記細孔を経て動脈腔内へ到達することができないからである。この場合重要なことは、人工補綴器官のすべての部分、特にメッシュ細工物の繊維交差点が被覆層によってカバーされることである。棹編み、鉤針編み又はその他のメッシュ形成方式によって繊維材料から製作された人工補綴器官の場合には、人工補綴器官を形成している繊維材料（大抵は金属支持体）だけが完全に被覆されているような構成には特別の意味があり、この場合は、できるだけ大きなメッシュを簡単に得ることが可能である。

【0027】有利な実施態様では、人工補綴器官の被覆層は複数の層から成っておりかつ各層が別種の薬剤を保有していることもできる。この場合は、被覆層の各層は生物学的分解速度の異なる材料から成っているのが有利と判った。被覆層の内層の生物学的分解速度が外層よりも早いのが特に有利である。

【0028】多層式被覆層の場合の有利な実施態様では、被覆層の内層はアンチトロンビン性物質を有し、また外層は抗増殖性物質及び／又はその他の薬物性物質を有している。このような構成において内層の生物学的分解速度が外層よりも早い場合には、血管内植設後の最初の数日間において生じる血栓生成の危険が、これによって効果的に抑止される。これに対して抗増殖性作用は、比較的長期間、少なくとも7週間にわたって維持されなければならない。これは外層の、より緩慢な分解能によって得ることができる。

【0029】別の重要な実施態様では、被覆層の、抗増殖性物質及び／又はその他の薬物性物質を保有している外層が、人工補綴器官の両端部に夫々設けられた延長の短いリング状の外被膜から成っている。この手段は、動物実験で得られた認識、すなわち非透水性の被覆層又は多孔質の内側及び外側の被覆層を有する人工補綴器官の場合には、血管内植設後に比較的迅速に人工補綴器官

の両端部に、血栓生成並びに動脈内膜増殖に基因した狭窄部位が形成するという認識を考慮した上でのものである。本実施態様では、人工補綴器官の両端部に設けた延長の短いリング状の外被膜は複数の細孔を有していることもできる。小さな細孔でも依然として拡散による液体交換が保証される。人工補綴器官の両端部に細孔を設けることによって前記両端における細胞増殖が阻止される。

【0030】別の実施態様では多層式被覆層の外層は、腫瘍狭窄部位を開放状態に保つための細胞静止剤又は動脈内膜増殖を抑止する抗増殖性物質を有し、また内層は血流助成物質を有しており、これによって例えばステントを胆管内に植設する場合には胆汁の流れを改善することが可能である。この手段が特別の意味をもつのは、例えば胆管狭窄症において胆管の二次感染に基づいて屢々湾曲形成部が生じることがあり、該湾曲形成部はステントに引際って通路を閉塞することになる。

【0031】本発明の人工補綴器官の更に別の実施態様では、人工補綴器官の拡張と相俟って著しく拡開する側穴が設けられており、これによって人工補綴器官植設領域において分岐する血管側枝は、被覆されたステントによって開放状態に保たれる。金属繊維編物の形の人工補綴器官における側穴は、1つのメッシュを形成している個々の金属繊維を拡張前に切断することによって形成される。このようなステントの拡張時には比較的大きな穴が生じ、該穴は血管側枝へ血液を通流させるための血流部として役立つ。複数の側枝を有する胆管を処置せねばならない場合にも、側穴を有する人工補綴器官を同様に効果的に使用することが可能である。当然のことながら胆管内へ植設する場合に、人工補綴器官の側穴を、分岐する側枝に対して正しい部位に位置決めすることが保証されねばならない。

【0032】有利な実施態様では、チューブ状の中空ダイヤフラムとして構成された被覆層に、外部に通じる少なくとも1本の薬剤用供給チューブが設けられており、従って被覆層の中空室には薬剤を連続的に投与することができる。これによって血管壁に対する薬剤投与は比較的長期間にわたって可能になり、この場合所謂「スプレイイング・バルーン(spraying balloon)」方式とは異なって血管内における血液通流が維持され、かつ、投与すべき薬剤は低圧力で供給することができ、この場合從来技術の場合のように、動脈壁に機械的損傷を与えるようなことはない。

【0033】有利な実施態様では薬剤用供給チューブは被覆層に着脱可能に配置することもできるので、薬剤用供給チューブは、薬剤投与後にチューブ状の中空ダイヤフラムから撤去することができます。この場合、複数本の薬剤用供給チューブは、被覆層の周囲にわたって均等に配置されていてもよく、かつ各薬剤用供給チューブには、被覆層内に設けた穴群が対応配設されており、これ

によって注入すべき薬剤は、人工補綴器官の周囲にわたっていわば等方性をもって導入し、ひいては半径方向で均等な圧力で周囲の血管壁に対して薬剤を投与することが可能になる。別の有利な実施態様では、チューブ状の中空ダイヤフラムとして構成されていて周壁に穴を有していない被覆層は、液状の放射性物質を収容するために、外部へ通じる供給チューブを有することができる。これによって血管壁は放射性物質によって一時的な照射を受けることができ、その場合患者の肉体を放射能で汚染する危険が避けられる。

【0034】本発明の人工補綴器官の実施態様では、人工補綴器官を支持する中空体が編物又はメッシュ細工物から成っており、前記中空体は、前記人工補綴器官に軸方向の引張り力を掛けることによって前記中空体の口径を縮小させて、人工補綴器官をカテーテル内へ収納することができかつカテーテルを介して血管から取出せるように構成されている。これによって人工補綴器官は血管から、ひいては患者の体内から撤去することができる。

【0035】

20 【実施例】次に図面に基づいて本発明の実施例を詳説する。

【0036】図1及び図2に示した体内に植設される人工補綴器官は、口径の可変な管状の中空体であり、該中空体の周壁11は、内側被覆層12と外側被覆層13とによって完全に封じ込められている。前記被覆層は、液状のシース(外皮膜)材料内に人工補綴器官を浸漬することによって本来の人工補綴器官材料上に装着される。シース材料内には薬剤が溶解状態で保有されており、かつ、該シース材料は、有害な分解生成物を形成することなく生物学的に分解可能であり、これによって、シース材料内に溶解した状態で貯えられた薬剤が徐々に投与されることになる。

【0037】図3には、金属繊維材料15から緯編物として構成されたチューブ状の人工補綴器官の壁部分が略示されており、該人工補綴器官では、弛く絡み合ったループ16は開いたメッシュを形成している。このように構成された人工補綴器官の特別の利点は、該人工補綴器官が弾性的な可縮性を有し、かつ植設時に血管の湾曲ラインに追従できるばかりでなく、植設した状態では、外力の作用に基くて発生する変形も、このような人工補綴器官の固有のね戻し力(弹性復元力)によって補償される点にある。

【0038】図3に示した緯編物として構成された人工補綴器官では、金属繊維材料自体が、生物学的に分解可能なシース材料から成る薬剤保有被覆層を備えているので、このような人工補綴器官の周壁構成にとって、開放したメッシュが存在している点が特徴的である。しかし又、このような人工補綴器官がチューブ状のコーティングの形の被覆層を備え得ることは勿論である。

【0039】図4に示した人工補綴器官20では周壁2

1は、内側被覆層22と外側被覆層23とを有し、かつ、該人工補綴器官の両端部には、生物学的に分解可能なシース材料から成る多層被覆層25、26が配置されている。この場合、人工補綴器官の全長にわたって延在している内側被覆層22と外側被覆層23がアンチトロンビン性物質を備えているのに対して、ごく僅かな軸方向延在寸法しか有していない端末リングの形で両外端部に装着された多層被覆層25、26は抗増殖性物質を有し、該抗増殖性物質は、植設後に比較的長期間を経た後に、血栓生成又は動脈内膜増殖に基因して発生する虞れのある人工補綴器官端部の変形増殖を効果的に抑制する。

【0040】図4に示した人工補綴器官では、該人工補綴器官の両端部の多層被覆層25、26のみを薬剤貯留部として構成し、これによって人工補綴器官から送出される薬剤用量を過度に高くしないようにし、ひいては系統的な作用・効果が得られるようにすることも可能である。

【0041】本発明の体内植設用の人工補綴器官は例えば、内径4.0mm、長さ40.0mmの無菌性の金属製ステントであり、該ステントは、外観的な条件下でボリード、L-ラクチド4.00g(固有粘性=0.3)+トリニアセチン0.35g+アセトン270gの溶液中に浸漬される。室温で5日間、減圧された圧力20トルで16日間、減圧下において40°Cで4日間の乾燥期を経過すると、重合体被膜(24mg/cm)は25±2°Cの相転移温度を有する。しかし重合体溶液は付加的にヘパリン0.40gを懸濁状態で含有していてもよい。この場合は重合体被膜において生じるヘパリンは2.0mg/cmである。また別の例では、等張磷酸塩緩衝剤pH7.4中において前記重合体被膜を37°Cで貯蔵しておくことが可能である。このような実験では、重合体質量減少は18日後に始まり、その後12日の半価期が生じた。モル質量減少の半価期は10日間であった。

【0042】図5において動脈内に植設した状態で示した人工補綴器官30は側穴31を有しており、人工補綴器官が小口径から、図示の植設状態に相当する大きな口径に拡径する際に、前記側穴31は著しく拡大され、これによって、該人工補綴器官30を収容する動脈32から分枝する側枝33に支障なく血流・給血することを可能にする。

【0043】これに対して図6には、ステント自体が副血管枝33'内にまで延びているにも拘らず、主血管枝32'を通じて実質的に支障なく血液を通流させるための側穴31'を有する人工補綴器官30'が図示されている。但し副血管枝はこの場合、主血管枝の軸線に対して共軸に側穴が位置しているようなバイパスであってよい。

【0044】図7に示した実施例では人工補綴器官40は、ステント41と、該ステントを包囲する被覆層4

2、43とから成り、該被覆層は、二重壁状の中空マンションとして構成されており、前記被覆層の外壁43は、血管内に植設して拡張された状態において血管内周壁46に接触しておりかつ被覆層の内壁42はステント外周面に接触している。被覆層の内壁42と外壁43との間には、薬剤を収容するための中空室が位置し、前記薬剤は、外壁43内に配置された複数の穴48を介して血管内周壁46に投与される。また被覆層の内壁42内にも複数の穴、しかも前記外壁43の穴数とは異なった

10 数の穴(図示せず)を設けておくことも可能である。更にまた、内壁42と外壁43との間の前記中空室を開口する供給チューブ47が設けられており、該供給チューブは、人工補綴器官40の軸線に対してほぼ同軸方向に血管内周壁46に沿って延在しかつ薬剤を連続的に供給することができる。

【0045】前記供給チューブは、前記被覆層42、43と着脱可能に連結されていてもよく、このように構成すれば、薬剤の給送・投与を行なったのちに供給チューブ47を被覆層42、43から離脱させることができ可能になる。この場合は、被覆層における供給口を閉塞するために適当な締切り機構が設けられる。

【0046】図8にはダイヤフラム状の被覆層の一区分が図示されており、該被覆層では、薬剤投与のために特定された外壁43内の複数の穴48に加えて、内壁42と外壁43とを貫通する複数の細孔49が設けられている。該細孔49は、血管腔内と血管壁との間で代謝産物の拡散を可能にするための、半径方向に延びる連通路を形成している。

【0047】図7及び図8に基づいて説明した人工補綴器官40の実施例では、血管内周壁46に対する薬剤の投与は、比較的長期間にわたって可能であり、この場合の血管内の血液通流は実質的に支障なく維持される。浸潤すべき薬剤は僅かの圧力でチューブ状の被覆層内へ導入され、従ってごく僅かの圧力で、被覆層の内壁42及び外壁43を貫通して延びる細孔を通って流出する。この場合血管内周壁46の機械的損傷の危険は無視できるほど小さい。

【0048】更にまた、拡散すべき物質は適当な特定の濃度で供給することができるので、これによって血管損傷又は細胞損傷も充分に避けられる。

【0049】薬剤以外に付加的な物質をチューブ状の被覆層内へ導入することが可能であり、例えば該チューブ状被覆層を通して血管内周壁に栄養剤を付加的に供給することが可能である。特に葡萄糖及び/又は治療のために適したpH値を得るために例えば重炭酸塩のような化学的緩衝剤を供給することも可能である。薬剤としては、動脈硬化に対して阻止作用を有する物質又は血管物質代謝を調節する遺伝学的物質を使用することが可能である。チューブ状被覆層の内壁における血栓形成を防止するためアンチトロンビン性物質を、しかも殊に有利

には前記被覆層の内壁内の穴を介して投与することも可能である。

【0050】被覆層は、前記のすべての実施例において、拡張時に亀裂形成なしに塑性変形できるという利点を有している。このことは、被覆層がチューブ無しの嵩高(bulk)材料から成るようなステントについても、またチューブ状の実施例の場合についても当て嵌まる。

【図面の簡単な説明】

【図1】生物学的に分解可能なかつ薬剤を備えたシース材料を有する細長い中空体として構成された体内植設用の人工補綴器官の斜視図である。

【図2】図1のI—I—I線に沿った人工補綴器官の拡大縦断面図である。

【図3】金属繊維材料から製作され弛く絡み合ってメッシュを形成するループを有する編物としての人工補綴器官の部分構成図である。

【図4】人工補綴器官端部に薬剤を保有した多層被覆層を備えた人工補綴器官の拡大縦断面図である。

【図5】分岐した血管側枝を有する動脈内に植設した状態で図1乃至図4よりも縮小して示した人工血管の縦断面図である。

\* 【図6】ステント自体が副血管側枝内にまで延びているにも拘らず、主血管枝を通って血液を通流させるための側穴を有する人工血管の縦断面図である。

【図7】ダイヤフラム状の中空マンシェットとして構成されていて該周壁に薬剤送出用の複数の穴を有する被覆層を備えた、血管内に植設された人工補綴器官の縦断面図である。

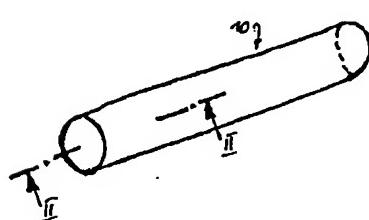
【図8】複数の穴と細孔を有する図7の部分拡大図である。

10 【符号の説明】

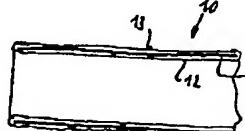
- 10 人工補綴器官、 11 周壁、 12 内側被覆層、 13 外側被覆層、 15 金属繊維材料、 16 ループ、 20 人工補綴器官、 22 内側被覆層、 23 外側被覆層、 25, 26 多層被覆層、 30 人工補綴器官、 31, 31' 側穴、 32 動脈、 32' 主血管枝、 33 動脈側枝、 33' 副血管枝、 40 人工補綴器官、 41 ステント、 42 被覆層の内壁、 43 被覆層の外壁、 46 血管内周壁、 47 供給チューブ、 48 穴、 49 細孔

\* 細孔

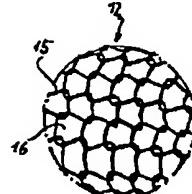
【図1】



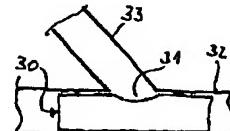
【図2】



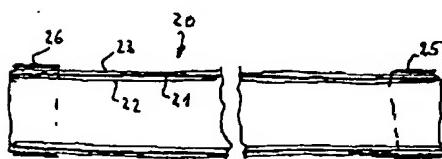
【図3】



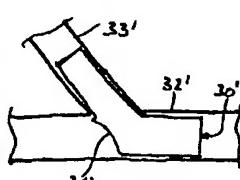
【図5】



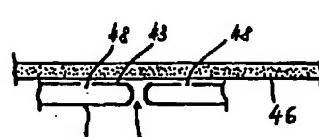
【図4】



【図6】



【図8】



【図7】

